Aus der Medizinischen Universitätsklinik in Marburg
Direktor: Professor Dr. med. G. A. Martini

Nierenfunktionsstörung bei Leberkranken

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

Vorgelegt von
Rudolf Weitz
aus Köln-Lindenthal

Marburg/Lahn 1969

E. Symon · Foto-Druck · 355 Marburg/L. · Friedrichsstr. 3

Aus der Medizinischen Universitätsklinik in Marburg
Direktor: Professor Dr. med. G. A. Martini

Nierenfunktionsstörung bei Leberkranken

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

Vorgelegt von
Rudolf Weitz
aus Köln-Lindenthal

Marburg/Lahn 1969

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 13. Febr. 1969
Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät
Dekan: Prof. Dr. med. W. Straub
Referent: Prof. Dr. med. G. A. Martini
Correferent: Priv. Doz. Dr. med. W. Dölle

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
I.	EINLEITUNG	1
II.	KRANKENGUT und METHODIK	3
III.	ERGEBNISSE	1o
	A. Hepatitis	12
	B. Verschlußikterus	15
	C. Leberkarzinom	2o
	D. Leberzirrhose	22
	Hyperazotämie	23
	Elektrolytstörungen	25
	E. terminale Niereninsuffizienz	27
	Häufigkeit und Schwere	28
	Elektrolytstörungen	29
IV.	DISKUSSION	31
V.	ZUSAMMENFASSUNG	41
	LITERATURVERZEICHNIS	I-X

E I N L E I T U N G

Es ist in zahlreichen Veröffentlichungen seit der Mitte des letzten Jahrhunderts (1-8) auf einen Zusammenhang zwischen Lebererkrankungen und Nierenversagen hingewiesen worden. Dieses gemeinhin unter dem Begriff des „hepatorenalen Syndroms" bekannt gewordene Krankheitsbild ist Gegenstand dieser Untersuchung.

Während anfänglich nahezu alle Krankheiten, die Leber und Nieren befallen (z.B. Pilzvergiftung, morbus WEIL), zu diesem Syndrom gerechnet wurden, versucht man heute (9-13), den Begriff solchen Zuständen vorzubehalten, bei denen eine primär auf die Leber beschränkte Erkrankung sekundär die Nieren in Mitleidenschaft zieht. Hierzu gehören die Urämie bei entzündlichen Gallenwegserkrankungen mit Ikterus (angiocholite ictéro-urémigène), ein renales Begleitsyndrom bei Hepatitis und die terminale Nierenfunktionsstörung bei Leberkarzinom und Leberzirrhose.

Es war das Ziel unserer Untersuchung, anhand eines größeren Krankengutes unter einheitlichen Bedingungen die Häufigkeit, die Schwere und die Umstände des Autretens einer Nierenfunktionsstörung bei den verschiedenen Lebererkrankungen katamnestisch festzustellen und gleichzeitig damit zur ätiologischen Klärung des Syndroms beizutragen.

Für die Beurteilung einer Nierenfunktionsstörung wurde die bei allen Kranken durchgeführte Serum-Kreatinin- und

-Harnstoff-Bestimmung verwendet. Da das Serum-Kreatinin von Nahrungsaufnahme und Muskelarbeit weitgehend unabhängig ist, seine Erhöhung mit großer Treffsicherheit eine Verminderung der glomerulären Filtrationsrate anzeigt, und statistisch gesicherte Normalbereiche für männliche und weibliche Personen vorliegen (14), kommt ihm die größere Aussagekraft zu. Bei der Bewertung der Ergebnisse muß jedoch berücksichtigt werden, daß eine Erhöhung des Serum-Kreatinin zwar mit großer Wahrscheinlichkeit eine erniedrigte glomeruläre Filtration voraussetzt, umgekehrt aber nicht immer eine Reduktion der Filtration einen Anstieg des Kreatinin über den oberen Normwert eines gesunden Kollektivs zur Folge hat. Es muß also damit gerechnet werden, daß die von uns aufgezeigten Häufigkeiten einer Hyperazotämie in einem schwer abschätzbaren Ausmaß unter der tatsächlichen Häufigkeit einer Nierenfunktionsstörung liegen.

Die unter diesen Bedingungen erfaßten Leberkranken mit sekundärer Beeinträchtigung der Nierenfunktion waren im Gegensatz zu den meist in der Literatur beschriebenen Fällen nicht nur die letal verlaufenden Bilder mit hochgradiger Leber- und Niereninsuffizienz, sondern auch alle die Patienten, bei denen irgendwann im Verlaufe der Leberkrankheit eine oft nur flüchtige Einschränkung der Ausscheidungsleistung der Nieren beobachtet wurde.

K R A N K E N G U T und M E T H O D I K

Es wurden die Krankengeschichten von 1193 aufeinanderfolgenden, unausgewählten Patienten mit Leberzirrhose und allen anderen Patienten mit nicht hämolytischem Ikterus, die in der Zeit vom 1. Januar 1959 bis zum 31. März 1967 an unserer Klinik registriert wurden, ausgewertet. Während wir auf der einen Seite alle Patienten mit der klinischen oder histologischen Diagnose Leberzirrhose, unabhängig von Kompensations- und Ikterusgrad, berücksichtigten, wurde die Auswahl der übrigen Kranken unter dem klinischen Leitsymptom Ikterus getroffen. Patienten mit anikterischer Hepatitis oder Gallensteinleiden ohne Gelbsucht sind in dem hier analysierten Krankengut nicht enthalten. Bei grober Einteilung in klinische Krankheitsbilder ergab sich die Gruppierung der Tabelle I:

A	Hepatitis	428
B	Verschlußikterus	238
C	Leberkarzinom	1o4
D	Leberzirrhose	423
		1193

Die Art der Diagnosestellung der Leberaffektionen wird

in Tabelle II aufgeschlüsselt. Unter Biopsie werden hierbei alle Methoden zusammengefaßt, die eine direkte Untersuchung des Organs intra vitam erlauben, nämlich Leberpunktion, Laparoskopie, Splenoportographie und Leberszintigraphie.

	GRUPPE	Alter & Geschlecht $\bar{x}$	s	♂:♀	Diagnose K	B	A	
A	Hepatitis acuta	4o,2	17,o	1,o8	259	38	1	298
	Hepatitis chronica	49,o	15,5	1,27	11	9o	1	1o2
	Leber-dystrophie	5o,o	15,5	1,55	-	1	27	28
B	Verschluß-ikterus	6o,2	13,7	o,85	1o1	9o	47	238
C	Leber-carzinom	58,2	11,6	1,48	19	3o	55	1o4
D	Leber-zirrhose	58,4	12,6	2,5o	123	218	82	423

Tab. II Unausgewählte Leberkranke:
Alters- und Geschlechtsverteilung und Art der Diagnosestellung (K = klinisch; B = bioptisch; A = autoptisch)

Es schien erforderlich, die Gruppe A entsprechend der unterschiedlichen Verlaufsformen der Hepatitis in drei Untergruppen zu differenzieren. Die Abgrenzung der chronischen Hepatitis von der akuten Form erfolgte dabei in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle (89%) aufgrund histologischer Untersuchungsbefunde. (Diese Befunde erlaubten es

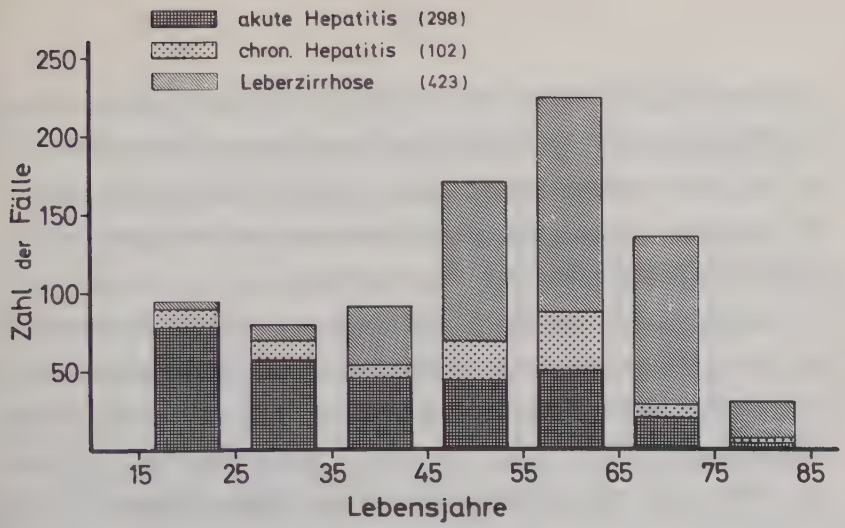
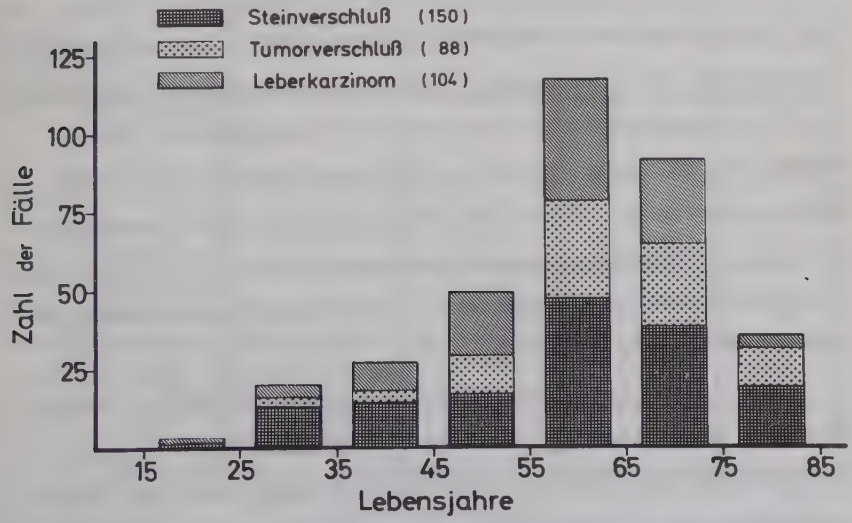


Abb. 1 und 2 Unausgewählte Leberkranke:
Altersverteilung der Patienten innerhalb der verschiedenen Krankheitsgruppen



gleichzeitig, die chronische Hepatitis mit hinreichender Sicherheit von der kompensierten Leberzirrhose zu trennen.) Bei den Patienten mit akuter und subakuter Leberdystrophie lag in allen Fällen eine pathologisch-anatomische oder bioptische Bestätigung der Diagnose vor.

Tabelle II und die Abbildungen 1 und 2 geben Aufschluß über die Alters- und Geschlechtsverteilung des untersuchten Krankengutes unter Berücksichtigung der verschiedenen Lebererkrankungen.

Jeder der 1193 Krankengeschichten wurden folgende Laborwerte in chronologischer Reihenfolge entnommen und in der Auswertung berücksichtigt: Serum-Elektrophorese, Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, alkalische Phosphatase, Serum-Bilirubin, Serum-Kreatinin und -Harnstoff, Serum-Natrium und -Kalium; außerdem im Harn neben Menge und spezifischem Gewicht Eiweißausscheidung, Sedimentbefund, Natrium- und Kaliumausscheidung. Außer diesen biochemischen Daten wurden Behandlungsmaßnahmen wie saluretische Therapie und Aszitespunktionen, sowie Komplikationen der Lebererkrankung wie Koma, Varizenblutung und Dekompensationszeichen (Aszites, Hypalbuminämie und erniedrigter colloidosmotischer Druck des Serums) besonders beachtet.

Aus diesem Patientenkollektiv wurden alle Fälle ausgesondert, bei denen eine primäre Nierenerkrankung vorlag. Die Entscheidung richtete sich hierbei nicht nach der Serum-Kreatinin- oder -Harnstoff-Erhöhung, sondern nur nach der

Anamnese und nach den Befunden: Proteinurie (Eiweißflockung), Hämaturie, arterielle Hypertension (diastolisch oberhalb 9o mmHg) und nach den morphologischen Nierenbefunden bei der Sektion und/oder postmortalen Nierenpunktion. Rechtsherzinsuffizienz oder ausgeprägte Arteriosklerose wurden ebenfalls als mögliche Ursachen einer Nierenfunktionsstörung gewertet und die entsprechenden Patienten von der Untersuchung ausgenommen. Patienten mit Diabetes mellitus wurden solange als nierengesund betrachtet, wie nicht eines der oben angeführten Kriterien dagegen sprach.

Die wichtigsten Merkmale der Patientengruppe mit potentieller primärer Nierenschädigung sind in Tabelle III zusammengefaßt.

	GRUPPE	Alter $\bar{x}$	Alter s	Diagnose K	Diagnose H	Azotämie	Azotämie %	Gesamt
A	Hepatitis acuta	52,o	17,3	33	2	27	77,1	35
	Hepatitis chronica	58,o	12,4	14	1	13	86,7	15
	Leberdystrophie	5o,5	16,5	6	16	2o	9o,9	22
B	Verschlußikterus	61,5	14,3	6o	27	72	82,8	87
C	Lebercarzinom	6o,3	12,8	2o	2o	33	82,5	4o
D	Leberzirrhose	62,o	1o,5	125	47	135	78,5	172

Tab. III Patienten mit kardiorenalen Komplikationen: Altersverteilung, Diagnosestellung der Nierenerkrankung (K = klinisch; H = histologisch) und Häufigkeit einer Hyperazotämie

Hier bedarf ein zunächst merkwürdig erscheinender Befund der Erörterung. Aus der Gruppe der Leberdystrophie, die ursprünglich 28 Patienten umfaßte, mußten 22 bei Anlegen gleich strenger Maßstäbe für alle Gruppen ausgeschlossen werden. Die dieser Entscheidung zugrundeliegenden klinischen oder histologischen Befunde reichten allerdings in vielen Fällen wahrscheinlich nicht aus, die z.T. hochgradige Niereninsuffizienz zu erklären. Da aber die anteilmäßige Bedeutung der Lebererkrankung für die Beeinträchtigung einer bereits vorgeschädigten Niere nicht abschätzbar war, behielten wir auch in diesem Fall das statistische Auswahlprinzip bei.

Nach Ausschluß dieser 371 Fälle blieben für die eigentliche Untersuchung 822 Patienten übrig, bei denen eine eventuelle Nierenfunktionsstörung mit großer Wahrscheinlichkeit allein durch die Lebererkrankung bzw. ihre Komplikationen erklärt werden könnte.

Als Kriterium für die Annahme einer verminderten Ausscheidungstätigkeit der Nieren wurde ein Serum-Harnstoff von 5o mg% und mehr sowie bei Männern ein Serum-Kreatinin von 1,2 bzw. bei Frauen von 1,1 mg% und darüber (14) festgelegt und im folgenden als Hyperazotämie bezeichnet.

In einem ersten Abschnitt der Untersuchung wird aufgezeigt werden, wie häufig und unter welchen Bedingungen bei den untersuchten Leberkranken eine Hyperazotämie auftrat. Bei der Leberzirrhose wird immer wieder auf einen Zusammenhang zwischen diuretischer Therapie, Elektrolytstörungen

(besonders Serum-Kalium und -Natrium) und dem Anstieg der Retentionswerte im Blut hingewiesen. Zusätzlich wurde deshalb eine Gruppe von 2o Kranken mit Leberzirrhose und Aszites gebildet, bei der während der erfolgreichen Therapie mit Saluretica und Aldosteron-Antagonisten die Serum-Elektrolyte und das Serum-Kreatinin laufend kontrolliert wurden.

Um den Einfluß der Schwere des Leberleidens auf die Nierenfunktion zu prüfen, erschien es zweckmäßig, in einem zweiten Abschnitt alle die Patienten noch einmal in einer Gruppe E zusammenzustellen, die im Verlauf ihrer Leberer-krankung verstarben. Bei 44 von insgesamt 83 Kranken konnte die Nierenfunktion im Laufe der letzten Lebenswoche anhand einer Serum-Kreatinin- oder -Harnstoff-Bestimmung beurteilt werden. Die Verteilung der Kranken auf die drei Gruppen Leberzirrhose, Leberkarzinom und Verschlußikterus mit den zwangsläufigen Überschneidungen demonstriert die Abbildung 3.

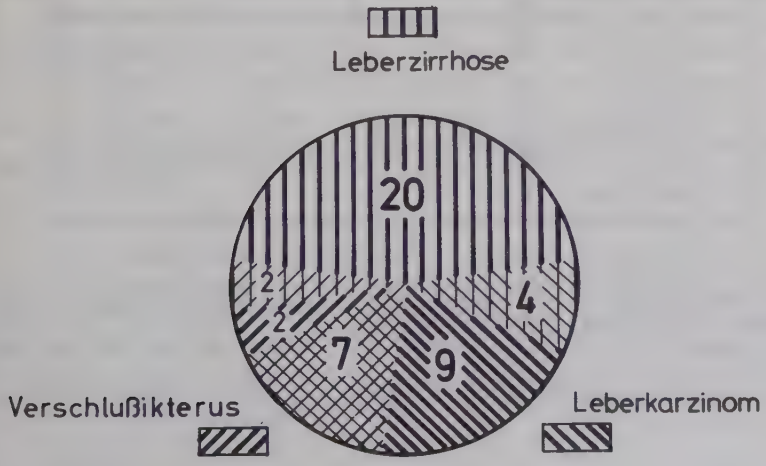


Abb. 3 // Patienten mit terminaler Leberinsuffizienz

Auch die Serum-Elektrolyte im Finalstadium einer Leber-erkrankung wurden an den 25 entsprechend gut dokumentierten Leberzirrhosen und 18 Leberkarzinomen studiert.

E R G E B N I S S E

Über die Häufigkeit von Nierenfunktionsstörungen bei den verschiedenen Krankheitsgruppen gibt die Tabelle IV eine orientierende Übersicht. Danach ergeben sich für Leberzirrhose und Hepatitis Häufigkeiten zwischen 21 und 28 %, für Leberkarzinom und Verschlußikterus um 5o %.

	GRUPPE	Gesamt	Azotämie	%
A	Hepatitis acuta	263	73	27,8
	Hepatitis chronica	87	21	24,2
	Leber-dystrophie	6	5	(83,4)
B	Verschluß-ikterus	151	76	5o,3
C	Leber-carzinom	64	3o	47,o
D	Leber-zirrhose	251	54	21,5

Tab. IV Leberkranke ohne primäre Nierenschädigung: Absolute und relative Häufigkeit einer Hyperazotämie im Verlauf der Erkrankung

Mit der folgenden Tabelle V soll der Einfluß von Alter und Geschlecht auf die Manifestation einer Nierenschädigung geprüft werden.

	GRUPPE	Alter und Geschlecht							
		Normal				Azotämie			
		n	$\bar{x}$	s	♂:♀	n	$\bar{x}$	s	♂:♀
A	Hepatitis acuta	19o	37,1	15,6	1,1	73	42,9	16,5	1,2
	Hepatitis chronica	66	46,2	15,2	1,4	21	51,4	16,o	o,8
	Hepatitis	256	39,4	16,o	1,1	94	45,1	16,1	1,1
B	Verschluß-ikterus	75	59,o	13,4	o,8	76	6o,1	13,5	1,2
	Stein-verschluß	49	57,5	14,3	o,8	47	57,9	15,o	1,o
	Tumor-verschluß	23	6o,o	11,3	o,9	26	63,5	9,8	1,4
C	Leber-karzinom	34	55,3	1o,9	1,4	3o	58,7	1o,7	1,1
D	Leber-zirrhose	197	55,1	11,7	2,3	54	58,9	1o,9	3,9

Tab. V Leberkranke ohne primäre Nierenschädigung: Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten mit und ohne sekundäre Nierenfunktionsstörung

Es werden Durchschnittsalter und das Verhältnis von männlichen zu weiblichen Patienten innerhalb der Krankheitsgruppen bei Patienten mit und ohne Hyperazotämie gegenübergestellt. Dabei zeigt sich, daß die Nierenkomplikation im

allgemeinen mit einem um 3 bis 5 Jahre höheren Durchschnittsalter einhergeht.

Männer mit Leberzirrhose neigen häufiger als Frauen zur Hyperazotämie. Anhand der vorliegenden Zahlen jedoch läßt sich ein signifikanter Unterschied statistisch nicht sichern (Berechnung der Signifikanzschranken für $p = x/N$ auf der Grundlage der Binomialverteilung).

A. HEPATITIS

(Wegen weitgehender Übereinstimmung der Ergebnisse, abgesehen von einer unterschiedlichen Altersverteilung, werden akute und chronische Hepatitis im folgenden gemeinsam behandelt.)

Von insgesamt 350 Hepatitiskranken der Untersuchung zeigten 86 bei der Krankenhausaufnahme eine flüchtige Erhöhung der Stickstoffsubstanzen im Serum. Bei weiteren acht Patienten trat sie vorübergehend im Laufe der Beobachtung, meist zusammen mit einem Bilirubin- und Transaminasenanstieg auf.

Die jeweils höchsten Kreatininwerte der einzelnen Fälle wurden als kumulierte Verteilung in ein Wahrscheinlichkeitspapier (Abb. 4) übertragen, um Abweichungen vom normalerweise zu erwartenden Verlauf gut demonstrieren zu können. Die von SCHIRMEISTER (14) angegebenen Normalbereiche (für Frauen 0,77 $\pm$ 0,27 resp. Männer 0,93 $\pm$ 0,22 mg%) sind als Gerade eingezeichnet. Aus der so gewonnenen Darstellung ist abzulesen, daß sowohl männliche als auch weibliche Hepatitiskranke in

2o bis 3o % eine Hyperazotämie aufweisen. In 99 % der Fälle liegen die zugehörigen Kreatininwerte unter 1,7 mg%.

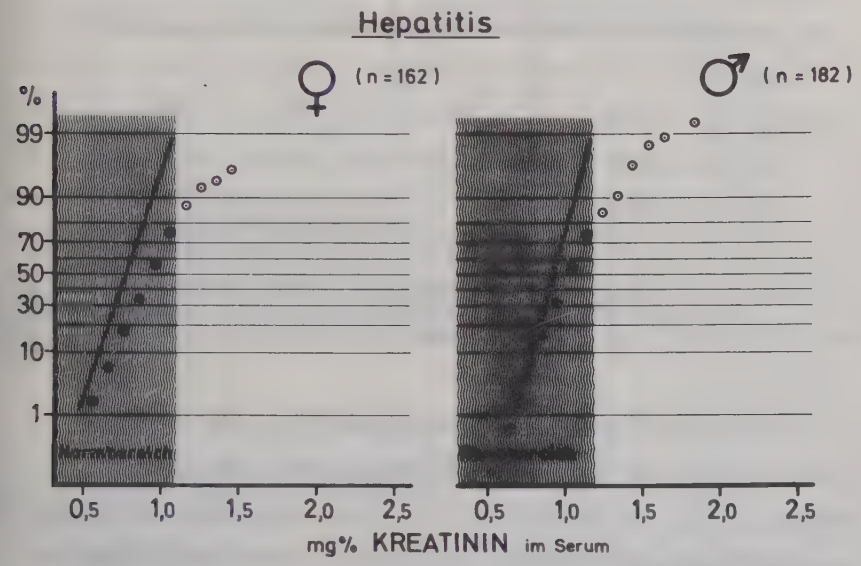


Abb. 4 344 Patienten mit akuter und chronischer Hepatitis: Maximalwerte des Serum-Kreatinin als kumulierte Verteilung im Wahrscheinlichkeitspapier

Erbrechen im Prodromalstadium wurde von 14 Patienten mit Hepatitis angegeben. Nur bei vier von ihnen war jedoch das Erbrechen so heftig, daß die Möglichkeit eines ursächlichen Zusammenhangs mit der Hyperkreatininämie erwogen werden mußte.

Als weiterer Hinweis auf eine renale Beteiligung war die besonders bei der akuten Form der Hepatitis häufig (71 %)

anzutreffende Proteinurie (Eiweißopaleszenz bis -Trübung; s.a. Tabelle VI) auffällig.

	PROTEINURIE	Gesamt	Azotämie	%
A	ø	76	16	21,1
	+	138	42	3o,4
	++	49	14	28,6
	+++	-	-	----

Tab. VI 263 Patienten mit akuter Hepatitis:
Halbquantitativ bestimmte Eiweißausscheidung im Harn bei Kranken mit und ohne sekundäre Nierenfunktionsstörung

Dabei muß allerdings die Problematik in der Bewertung einer halbquantitativen Untersuchungsmethode berücksichtigt werden.

Zu Beginn der Untersuchung wurden bereits acht Hepatitiskranke mit einer Eiweißflockung (+++) ausgesondert, damit auf keinen Fall Patienten mit einer primären Nierenerkrankung einbezogen würden (Die Gründe hierfür sind in der Methodik ausgeführt). Bei Berücksichtigung auch dieser Fälle in der obigen Aufstellung ergäbe sich lediglich eine Zunahme der Häufigkeit einer Proteinurie bei Hepatitiskranken um 1 %.

AKUTE LEBERDYSTROPHIE. Bei den beobachteten Fällen von akuter Leberdystrophie war das Fehlen einer terminalen Niereninsuffizienz die Ausnahme (3 von 28 Fällen). Wenn allerdings bei der Aussonderung primärer Nierenveränderungen gleich

streng wie in den anderen Gruppen verfahren wurde, so blieben nur noch sechs zweifelsfrei nierengesunde Patienten übrig. Diese hohe Frequenz primärer Kreislauf- und Nierenveränderungen mag z.T. einfach durch die Tatsache erklärt werden, daß in fast allen Fällen (27 von 28) eine Sektion vorgenommen und entsprechend genaue Befunde gewonnen wurden. Andererseits könnte auch die fatale Entwicklung einer Leberdystrophie durch die Vorschädigung anderer Organe begünstigt werden. Jedenfalls hielten wir eine weitere statistische Auswertung im Rahmen dieser Untersuchung wegen der Kleinheit des verbleibenden Kollektivs für nicht zweckmäßig.

B. VERSCHLUSSIKTERUS

Diese Patientengruppe setzt sich aus 96 Kranken mit Verschlußikterus bei Choledocholithiasis und 49 Patienten mit tumorösem Verschluß der Gallenwege zusammen. Bei weiteren sechs Fällen blieb die Ätiologie ungeklärt. Trotz der unterschiedlichen Ursache der Gallenwegsobstruktion war die prozentuale Häufigkeit einer Hyperkreatininämie im Wesentlichen bei beiden Verschlußarten gleich (Tabelle VII).

Erst bei Berücksichtigung der absoluten Höhe der maximal erreichten Kreatininwerte (Abb. 5) zeichnet sich ein Unterschied ab. Und zwar haben die Tumorkranken einen wachsenden Anteil an den höheren Werten (zwischen 1,5 und 2,5 mg%). Eine Erklärung findet diese Tatsache wahrscheinlich darin,

		Gesamt	Azotämie	%
B	Stein-verschluß	96	46	48,0
	Tumor-verschluß	49	26	53,1

Tab. VII 145 Patienten mit Verschlußikterus: Absolute und relative Häufigkeit einer Hyperazotämie bei benignem und malignem Verschluß

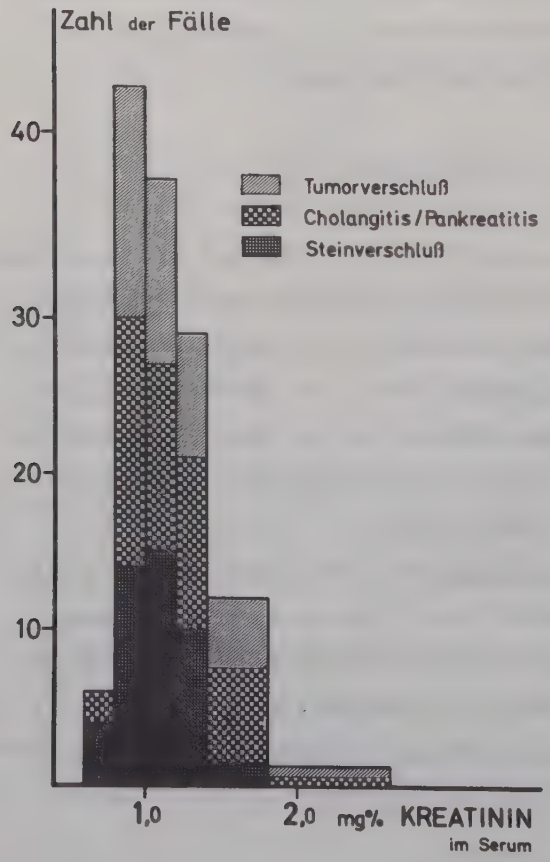


Abb. 5
135 Patienten mit Verschlußikerus

daß ein größerer Teil der Malignomträger dem Grundleiden erlag und präfinal einen höheren Grad von Niereninsuffizienz entwickelte.

Die bei 15 der 49 Kranken mit malignem Gallenwegsverschluß zusätzlich vorhandenen Lebermetastasen hatten offenbar keinen bestimmenden Einfluß auf das Auftreten einer Nierenkomplikation. Eine Hyperazotämie wurde bei ihnen nur in 5 Fällen beobachtet.

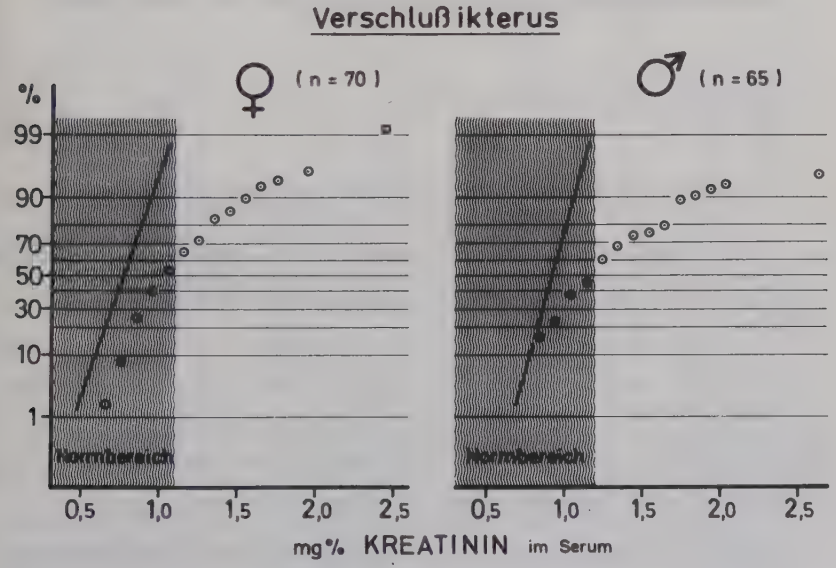


Abb. 6 135 Patienten mit Verschlußikterus:
Maximalwerte des Serum-Kreatinin als kumulierte Verteilung im Wahrscheinlichkeitspapier

Gegenüber den Hepatitiskranken steigt die Häufigkeit

einer Hyperazotämie bei Verschlußikterus auf über 4o % (vergleiche Abbildung 4 und 6) an, wobei außerdem schon mehr als 1o % der Werte oberhalb von 1,6 mg% Kreatinin i.S. zu finden sind.

Auch bei Patienten mit Verschlußikterus war wie bei der akuten Hepatitis eine leichte Proteinurie in 8o % der Fälle nachweisbar (Tabelle VIII).

	PROTEINURIE	Gesamt	Azotämie	%
B	Ø	3o	7	23,4
	+	75	35	46,7
	++	45	25	55,6
	+++	-	-	----

Tab. VIII 15o Patienten mit Verschlußikterus: Halbquantitativ bestimmte Eiweißausscheidung im Harn bei Kranken mit und ohne sekundäre Nierenfunktionsstörung

Eine besondere pathogenetische Bedeutung für die Manifestation einer renalen Störung bei der Choledocholithiasis kommt offenbar Komplikationen wie Cholangitis und/oder Pankreatitis zu. Wie aus der Tabelle IX zu ersehen, war die Hyperazotämie bei benignem Verschluß in 3o von 54 Fällen von einer solchen entzündlichen Komplikation begleitet. Die Abbildung 5 zeigt außerdem, daß der Anteil der Ikterusfälle ohne Fieber an den höheren Kreatininwerten

stark abnimmt.

	Komplikation	Gesamt	Azotämie	%
B	Cholangitis	27	15	55,6
	Cholangitis & Pankreatitis	13	8	61,5
	Pankreatitis	14	7	5o,o
	unkompliziert	42	16	38,1
		96	46	48,o

Tab. IX 96 Patienten mit Verschlußikterus bei Choledochusstein: Häufigkeit einer sekundären Nierenfunktionsstörung bei gleichzeitiger Cholangitis und/oder Pankreatitis

Obwohl in der Mehrzahl der Fälle (21 von 29) die Hyperazotämie schon bei der Aufnahme in die Klinik bestand, konnte im Einzelfall gleichzeitig mit Schüttelfrost, Temperatur- und Bilirubin-Anstieg eine Retention harnpflichtiger Substanzen im Blut beobachtet werden. Diese Episoden waren von unterschiedlicher Dauer, beschränkten sich meist aber nur auf wenige Tage, während die Tumorkranken oft über die ganze Dauer der internistischen Behandlung leicht erhöhte Kreatininwerte zeigten bzw. präterminal in eine zunehmende Niereninsuffizienz gerieten.

* * *

C. LEBERKARZINOM

Diese Gruppe von Leberkranken ist charakterisiert durch eine vergleichsweise starke Leberinsuffizienz bei fehlenden akut entzündlichen Erscheinungen der Cholangitis und Hepatitis.

Von insgesamt 64 Patienten hatten 3o eine Hyperazotämie aufzuweisen. Damit entsprachen sowohl die Häufigkeit als auch entsprechend der Abbildung 7 das Ausmaß der Nierenfunktionsstörung weitgehend derjenigen bei den Patienten mit Verschlußikterus. Auch in dieser Gruppe wurde ein großer Teil der Kranken während des Terminalstadiums des Leberleidens beobachtet.

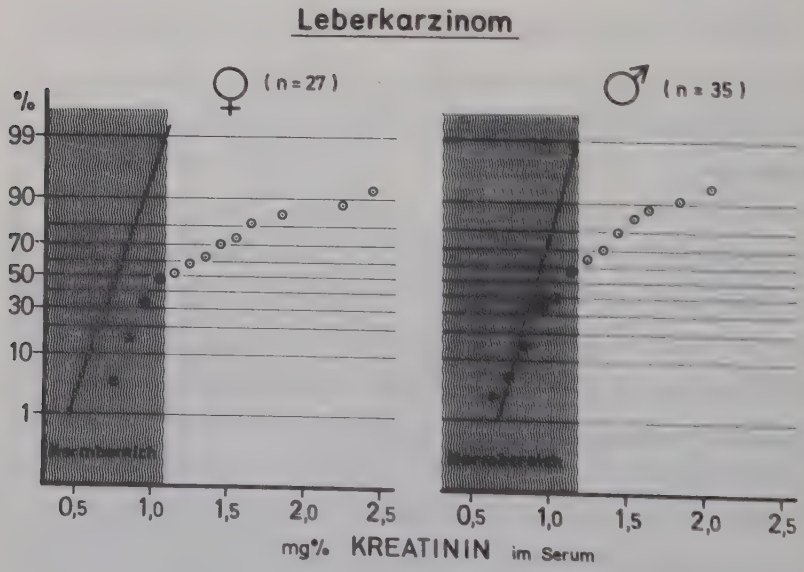


Abb. 7 62 Patienten mit primärem und sekundärem Leberkarzinom: Maximalwerte des Serum-Kreatinin als kumulierte Verteilung im Wahrscheinlichkeitspapier

	Klinik	Gesamt	Azotämie
C	prim. Leberkarzinom	11	5
	Metastasenleber	53	25
	Aszites	2o	1o
	COD < 30 cmH_2O	31	15
	Alb < 3,o g%	36	14
	Coma hepaticum	1o	9

Tab. X 64 Patienten mit primärem Leberkarzinom oder Metastasenleber: Klinische Daten bei Kranken mit und ohne sekundäre Nierenfunktionsstörung

In der Tabelle X wird auf einige klinische Besonderheiten in ihren möglichen Beziehungen zum Auftreten einer Hyperazotämie eingegangen. Während die Nierenstörung anscheinend unabhängig von der Art des Karzinoms (primär oder sekundär) oder von Zeichen einer Dekompensation (Aszites, Hypalbuminämie oder Absinken des onkotischen Druckes unter 3o cmH_2O) auftritt, fällt sie häufig mit der Ausbildung eines Koma hepaticum zusammen.

Bei entsprechender Prüfung der einzelnen Laborwerte fiel lediglich eine starke Zunahme der Nierenkomplikation oberhalb einer SGOT von 5o U/l (Tabelle XI) auf. Eine direkte Korrelation zwischen den Absolutwerten von Serum-Transaminase und Serum-Kreatinin konnte jedoch nicht gefunden werden.

	S G O T	Gesamt	Azotämie	%
C	o - 5o U/l	14	2	7,o
	> 5o U/l	3o	19	63,4

Tab. XI 44 Patienten mit primärem und sekundärem Leberkarzinom: Beziehungen zwischen Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase und Häufigkeit einer sekundären Nierenfunktionsstörung

Eine leichte Eiweißausscheidung im Harn war in 8o % der Fälle nachweisbar, wobei das an entsprechender Stelle (S. 14) zur Hepatitis Gesagte berücksichtigt werden muß.

D. LEBERZIRRHOSE

Die Untersuchung basiert auf 251 Patienten mit Leberzirrhose ohne primäre Nierenerkrankung.

Die Befunde werden bei diesen Patienten zweckmäßigerweise getrennt nach kompensierten Leberzirrhosen und nach solchen mit Dekompensationszeichen wie Aszites, Hypalbuminämie (unter 3,o g%) oder erniedrigtem colloidosmotischem Druck (COD) des Serums (unter 3o cmH_2O) bei gleichzeitigem Serum-Bilirubin- oder Transaminasenanstieg. Der colloidosmotische Druck wurde aus Serum-Albumin und -Globulin nach der Formel von KEYS (15) geschätzt.

	S t a d i u m	Gesamt	Azotämie	%
D	kompensierte Zirrhosen	12o	9	7,5
	dekompensierte Zirrhosen	131	45	34,4

Tab. XII 251 Patienten mit Leberzirrhose: Häufigkeit einer sekundären Nierenfunktionsstörung im Stadium der Kompensation und Dekompensation

Tabelle XII verdeutlicht die erheblich größere Häufigkeit einer Nierenbeteiligung bei dekompensierten Zuständen. Von den 54 Zirrhosekranken, bei denen sich im Laufe der klinischen Beobachtung eine Nierenfunktionsstörung in Form einer Hyperazotämie manifestierte, zeigten nur neun Patienten keine Zeichen einer Dekompensation ihrer Leberkrankheit (Tab. XII). Darunter befand sich ein Kranker, der unter dem Bild einer akuten Pfortaderthrombose verstarb, und ein anderer, bei dem eine massive, unstillbare Oesophagusvarizenblutung zum Nierenversagen führte. Bei den übrigen sieben Patienten lagen die Kreatininwerte zwischen 1,1 und 1,3 mg% (s.a. Abb. 8). Demgegenüber stieg das Serum-Kreatinin bei 36 der 45 dekompensierten Leberzirrhosen auf Werte über 1,5 mg% (Abb. 8 und 9).

Erstmalig wurde hier ein deutlicher Geschlechtsunterschied auffällig. Während weibliche Zirrhosekranke trotz Dekompensation in fast 9o % der Fälle normale Kreatinin-

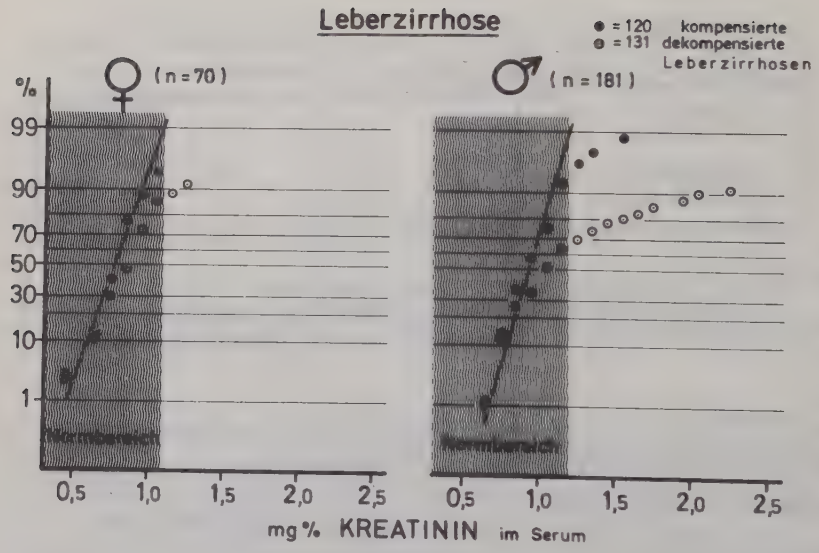


Abb. 8 251 Patienten mit Leberzirrhose:
Maximalwerte des Serum-Kreatinin als kumulierte Verteilung im Wahrscheinlichkeitspapier

werte aufwiesen, zeigten über 3o % der männlichen Patienten im gleichen Krankheitsstadium eine gestörte Ausscheidungsfunktion. Nur bei diesen Patienten entsprach auch das Ausmaß der Störung derjenigen bei Verschlußikterus und Leberkarzinom.

Da von den meisten Beobachtern Blutung und forcierte diuretische Maßnahmen als mögliche Ursachen für die Reduktion des Glomerulumfiltrates angeschuldigt werden, sollen diese Faktoren im folgenden besonders berücksichtigt werden. Von insgesamt 54 hyperazotämischen Patienten war bei 36 Kranken eine Hyperazotämie bereits bei der Kliniksaufnahme nachweis-

bar. In 11 Fällen hatte eine Oesophagusvarizenblutung zur Einweisung in die Klinik geführt. Eine saluretische Therapie, evtl. kombiniert mit Aszitespunktionen, führte in 15, und Aszitespunktionen allein in zwei weiteren Fällen unmittelbar zur Verschlechterung der Nierenfunktion.

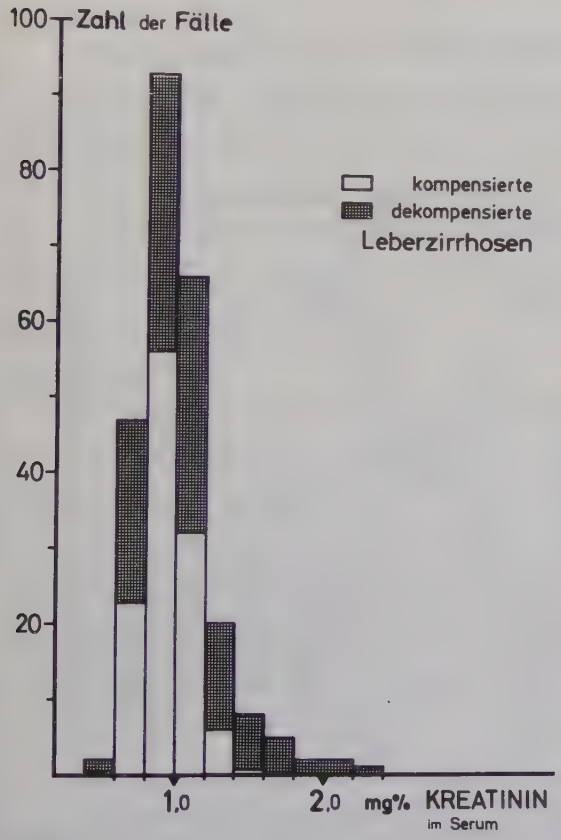


Abb. 9
251 Patienten mit Leberzirrhose

Wegen der bei saluretischer Therapie häufig gleichzeitig mit einer Hyperazotämie auftretenden Elektrolyt-

störungen wurden bei 2o Zirrhosekranken mit erfolgreich behandeltem Aszites die Serum-Elektrolyte und das Serum-Kreatinin laufend kontrolliert.

Von diesen Patienten entwickelten 12, also über die Hälfte, vorübergehend eine leichte Hyperazotämie (bis 1,5 mg%), die sich mit Ausschwemmung des Aszites zurückbildete. Eine Hyponatriämie unter 135 mVal/l war mit gleichfalls 12 Fällen recht häufig; schien aber nicht an die Entwicklung einer Hyperazotämie gebunden zu sein (Abb. 1o).

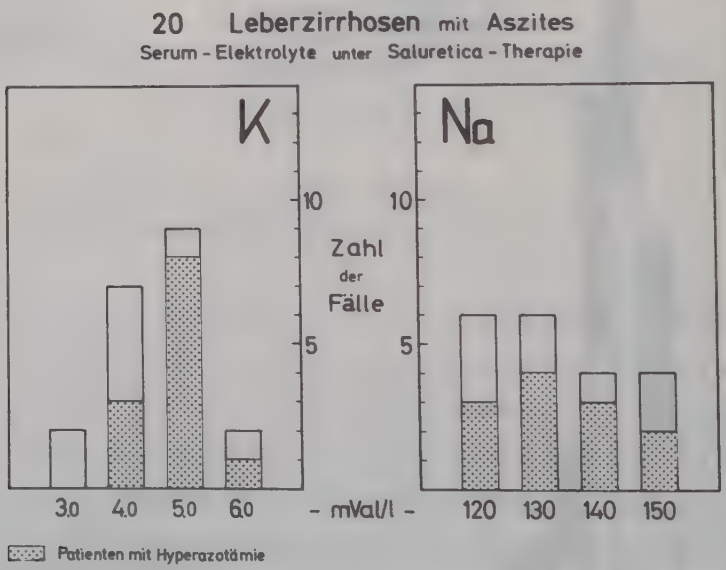


Abb. 1o 2o Patienten mit Leberzirrhose und Aszites: Serum-Elektrolyte unter erfolgreicher saluretischer Therapie

Gleichzeitig mit der Hyponatriämie kam es nur in zwei Fällen zu einem Anstieg des Serum-Kalium auf 5,5 resp. 6,o mVal/l (s.a. Abb. 1o). Ebenso häufig war eine Hypokaliämie mit 3,2 bzw. 3,3 mVal/l.

Eine leichte Proteinurie war bei Patienten mit Leberzirrhose seltener (4o %) als in den anderen Gruppen.

E. TERMINALE NIERENINSUFFIZIENZ

Im Terminalstadium einer Lebererkrankung kann eine eventuell schon vorhandene leichte Nierenfunktionsstörung übergehen in eine progredienten Ausscheidungsinsuffizienz mit Oligurie, Anurie und Urämie. Bei einer Gruppe von 44 Kranken mit verschiedenen Leberaffektionen (Abb. 3) wird dieses Krankheitsbild untersucht.

Über das Durchschnittsalter und das Geschlechtsverhältnis dieser Patienten in Beziehung zur Hyperazotämie orientiert die Tabelle XIII.

			Normal	Azotämie
E	A l t e r	$\bar{x}$	47,9	62,2
		s	8,3	1o,5
	♂:♀		2,5o	2,8o

Tab. XIII 44 Leberkranke im Terminalstadium: Durchschnittsalter und Geschlechtsverhältnis bei Patienten mit und ohne präterminale Niereninsuffizienz

In nur sechs der letal verlaufenden Fälle (13,6 %) konnte keine Retention harnpflichtiger Substanzen registriert werden. Das Durchschnittsalter dieser Patienten lag ca. 15 Jahre unter demjenigen der urämischen Personen. Darunter befanden sich vier Patienten mit histologisch gesicherter Leberzirrhose (einmal kombiniert mit Lebermetastasen, einmal mit Choledocholithiasis), die trotz ausgeprägter Dekompensation von Seiten der Leber mit portaler Hypertension und Aszites im Leberkoma verstarben, ohne daß eine Erhöhung der Retentionswerte im Blut aufgetreten wäre. Zwei weitere Fälle von malignen Lebertumoren, darunter ein primäres Leberkarzinom, verliefen unter dem Bild einer ähnlich schweren Leberinsuffizienz bei normalen Kreatininwerten.

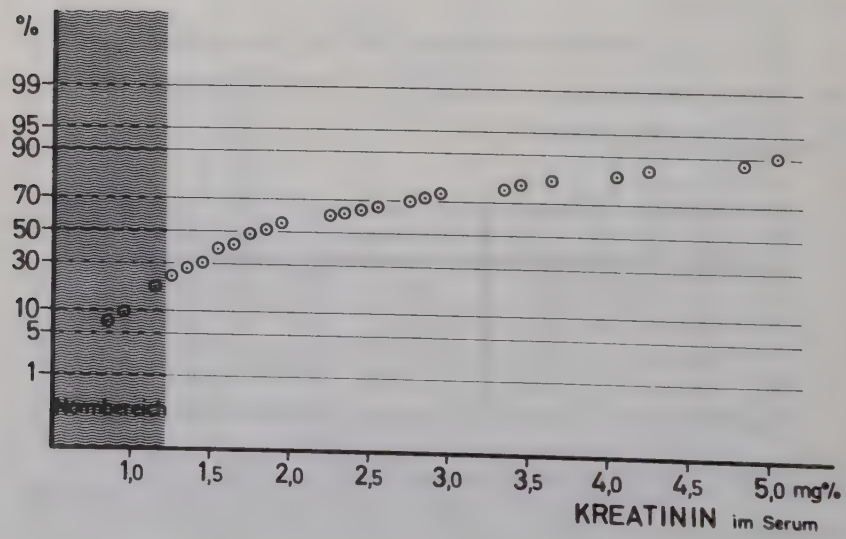


Abb. 11 43 Leberkranke im Terminalstadium:
Maximalwerte des Serum-Kreatinin als kumulierte Verteilung im Wahrscheinlichkeitspapier

In Abbildung 11 werden die maximalen Werte für das Serum-Kreatinin von 43 Patienten aus dieser Gruppe wiedergegeben (in einem weiteren Fall war nur ein Serum-Harnstoffwert zu erhalten). Aus dieser Abbildung wird ersichtlich, daß rund 8o % der Werte erhöht sind, wobei 1o % dieser Werte oberhalb von 5,o mg% liegen.

Die höchsten Kreatinin- und Harnstoffwerte wurden bei zwei Patienten mit mechanischem Gallengangsverschluß, einmal bei schwerer Pericholangitis mit ausgeprägter Leberparenchymschädigung (8,6 mg% Kreatinin; 372 mg% Harnstoff) und bei einem anderen Patienten mit obstruierendem Pankreaskopfkarzinom (1o,o mg% Kreatinin; 435 mg% Harnstoff) bestimmt.

Störungen im Elektrolythaushalt im Terminalstadium der Leberzirrhose wurden bei 25 Zirrhotikern untersucht, deren Serum-Natrium und -Kalium in der letzten Lebenswoche kontrolliert worden war (Abb. 12). In dieser Beobachtungsgruppe befanden sich nur vier Patienten mit normalen Retentionswerten.

Eine Hyponatriämie unter 135 mVal/l (bis 119 mVal/l) konnte in 14 Fällen verzeichnet werden. Von ihnen waren acht unmittelbar vorher mit Saluretica bzw. Aszitespunktionen behandelt worden.

Eine Hyperkaliämie über 5,3 mVal/l war in acht Fällen, davon sechsmal gleichzeitig mit einer Hyponatriämie vorhanden.

Diese Patienten hatten durchweg eine Niereninsuffizienz mit Serum-Kreatininwerten zwischen 1,5 und 5,2 mg%. In dieser Gruppe schwerkranker Patienten war ein Aszites nur zweimal unbehandelt geblieben. In diesen beiden Fällen können Hyponatriämie und Hyperkaliämie also nicht einer forcierten Diurese zugeschrieben werden.

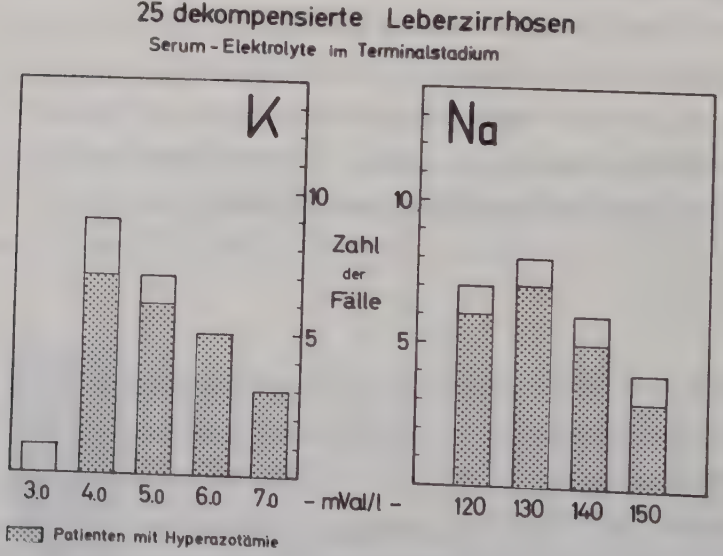


Abb. 12 25 Patienten mit Leberzirrhose und Aszites: Serum-Elektrolyte im Terminalstadium der Leberzirrhose

In der Gruppe der Leberkarzinome, die mit 18 gut dokumentierten Fällen noch ausreichend stark vertreten waren, konnte eine Hyponatriämie elfmal, und eine gleichzeitige Hyperkaliämie viermal beobachtet werden.

D I S K U S S I O N

Unsere Untersuchung zeigt, daß bei 25 bis 5o % aller Patienten mit verschiedenen Lebererkrankungen (s. Tab. VI) eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion in Form einer Hyperazotämie vorkommt.

Alter und Geschlecht scheinen, bis auf wenige Ausnahmen, keinen Einfluß auf das Vorkommen einer solchen renalen Komplikation zu haben.

Beim sog. Ikterus catarrhalis war eine verminderte Harnausscheidung im akuten Stadium schon zu Ende des vorigen Jahrhunderts bekannt (2). Bei pathologischem Ausfall des Konzentrationsversuches (16) bleibt die Verdünnungsfähigkeit bei der Hepatitis erhalten (17,18). Einige Autoren (16,19) haben auf die häufig gleichzeitig damit auftretende Reduktion der glomerulären Filtrationsrate (GFR) bei konstantem effektivem Nierenplasmafluß hingewiesen. Eine Retention harnpflichtiger Substanzen war in unserem Krankengut akuter und chronischer Hepatitiden mit ca. 25 % der Fälle noch relativ selten und wurde nur von einem Teil der Voruntersucher gefunden (19,2o).

Bei underen Kranken sahen wir eine weitgehende Übereinstimmung von akuter und (in 89 % der Fälle histologisch gesicherter) chronischer Hepatitis in Bezug auf die Häufigkeit einer Hyperazotämie. Dies erscheint vor allem im Hin-

blich auf die Seltenheit einer Nierenstörung bei kompensierter Leberzirrhose ein überraschender Befund. Es sollte aber berücksichtigt werden, daß auch die Patienten mit chronischer Hepatitis meist im Verlauf eines akuten dystrophischen Schubes beobachtet wurden.

Über die Pathogenese der Nierenfunktionsstörung ist nichts Sicheres bekannt. Es ist aber anzunehmen, daß sie sich möglicherweise nur graduell und nicht prinzipiell von derjenigen bei anderen Leberkrankheiten unterscheidet.

Bemerkenswert war außerdem die auch von anderen Autoren (2o,21) beobachtete leichte Eiweißausscheidung im Harn bei ca. 7o % der Patienten mit akuter Hepatitis, die bei unseren Kranken unabhängig von der Höhe des Bilirubinspiegels auftrat. Von zwei Autorengruppen (22,23) wird im Zusammenhang damit übereinstimmend berichtet, daß die Ausscheidung von direkt reagierendem Bilirubin in der Niere in Form einer dialysablen Fraktion an Albumin oder ein Polypeptid gebunden erfolgt. Damit könnte eine gewisse Eiweißausscheidung im Harn beim ikterischen Patienten erklärt werden.

Zusammenfassend muß betont werden, daß eine Nierenfunktionsstörung bei akuter und chronischer Hepatitis zwar nicht ausgesprochen selten, aber wenig ausgeprägt ist, ganz hinter der übrigen Symptomatik des Leberleidens zurücktritt und spontan wieder verschwindet.

Ursprünglich war die Aufmerksamkeit der Kliniker (4,7) ganz auf die renalen Komplikationen von Gallenwegsoperationen beim ikterischen Patienten gerichtet. Mit NONNENBRUCH (5) und besonders CAROLI (8), der den Begriff der „angiocholite ictéro-urémigène" prägte, wurde auf die allgemeine Bedeutung des extra- und intrahepatischen Ikterus mit seinen Folgen wie Leberparenchymschädigung, Cholangitis und Begleitpankreatitis für die Retention harnpflichtiger Substanzen hingewiesen.

Wir fanden bei unseren Kranken eine Nierenbeteiligung in der Ikterusphase nicht nur doppelt so häufig (ca. 5o %) wie bei der Hepatitis, sondern auch in weit stärkerer Ausprägung, wenn man den Serum-Kreatininwert als direktes Korrelat der Nierenstörung wertet (Abb. 6). In einem Teil der Fälle stand die Nierenkomplikation sogar ganz im Vordergrund des klinischen Bildes.

Bei den in unserem internistischen Krankengut fehlenden Patienten mit Oligurie und Urämie nach Gallenwegsoperation sahen WILLIAMS et al (24) nach 35o Operationen ein Nierenversagen ausschließlich nach Phasen von arterieller Hypotension. Dieselben Autoren und DAWSON (25) zeigten im Tierexperiment unabhängig voneinander, daß der ikterische Organismus schon bei geringem Blutdruckabfall bzw. schon nach kurzfristiger Anoxie der Nieren mit einem Rest-N-Anstieg antwortet. DAWSON (26) zeigte außerdem im klinischen Experiment, wie man durch prä- und postoperative Mannitolinfusionen den obligatorischen Abfall der GFR beim ikterischen Patienten abmildern kann.

Die Tatsache, daß bei unseren Kranken die Verschlußätiologie keinen Einfluß auf die Häufigkeit der Nierenstörung zeigte, spricht dafür, daß primär die Gallestauung - vielleicht über eine sekundäre Leberschädigung - und erst in zweiter Linie Faktoren wie Schock, Fieber, Sepsis eine Rolle als Auslösungsmoment spielen.

Über eine Nierenfunktionsstörung bei primärem und sekundärem Leberkarzinom wird in der Literatur nur wenig (27,28) berichtet, obwohl sie unseren Ergebnissen zufolge in einer ähnlich hohen Frequenz (47 %) wie beim Verschlußikterus auftritt. VESIN et al (26) beschreiben fünf Fälle, die wie eine terminale Niereninsuffizienz bei Leberzirrhose verliefen.

Auch bei unserer Untersuchung kam deutlich zum Ausdruck, daß die Entwicklung des Nierenversagens im Zusammenhang mit der Schwere des Leberleidens stehen muß. So wurden nur zwei Patienten beobachtet, die im Finalstadium ihrer Erkrankung keine biochemischen Symptome einer Niereninsuffizienz zeigten. Als weiterer Hinweis kann auch die Häufung von Nierenfunktionsstörungen bei höheren SGOT-Spiegeln im Serum gewertet werden.

Der Nierenfunktion bei Leberzirrhose sind die meisten Unter-

suchungen zum Thema des „hepatorenalen Syndroms" der letzten zwei Jahrzehnte gewidmet. Im Unterschied zu den vorgenannten Krankheitsbildern steht hier neben der gestörten Leberfunktion die Aszites- und Oedembildung als Komplikation einer Hypalbuminämie und portalen Hypertension im Vordergrund des Interesses.

Solange das Leberleiden noch kompensiert ist, kommen Störungen der Nierenfunktion offenbar selten vor. Erst nach Kochsalzbelastung zeigt sich eine verzögerte Natriumausscheidung (29). Eine Retention harnpflichtiger Substanzen war in dieser Gruppe gegenüber allen anderen Leberkranken unserer Untersuchung mit 7 % äußerst selten.

Anders bei Zirrhosekranken mit Aszites. Hier kommt es zu einer globalen Störung des Wasser- und Elektrolythaushaltes in Form einer Flüssigkeitsverschiebung innerhalb des Extrazellulärraumes. So trifft man in vielen Fällen eine Hyponatriämie (1o,3o-37) an bei vermehrter tubulärer Natriumreabsorption (3o,38,39) und stark reduzierter Natriumausscheidung von weniger als 1o mVal/die (3o,31,35,37,4o-44).

Bei meist normaler spontaner Konzentrierungsfähigkeit (34) kommt es später zu einer rapiden Abnahme der täglichen Harnausscheidung (3o,33,35-37,43,45), z.T. bis zur Anurie. Wenn die Nierenfunktion bereits soweit eingeschränkt ist, bleibt selten eine Erhöhung der Retentionswerte im Serum (1o,35-37,44) und, meist gleichzeitig, des Serum-Kalium (1o, 31,35-37) aus. So fanden auch wir eine blutchemisch faßbare

Nierenfunktionsstörung in gut einem Drittel der Fälle von dekompensierter Leberzirrhose und in ca. 85 % der Zirrhosekranken im Terminalstadium.

Clearanceuntersuchungen (31,38,39,44-58) haben gezeigt, daß glomeruläre Filtrationsrate und oft auch der effektive Nierenplasmafluß mit Beginn der Dekompensation erheblich abfallen, trotz eines normalen, oder häufiger erhöhten Plasma- (59-62) und Herzminutenvolumens (5o,52,53,6o,61,63,64).

Möglicherweise trägt diese Fehlverteilung der vom linken Herzen ausgeworfenen Blutmenge auf Kosten der Nieren (5o,53, 65) entscheidend dazu bei, daß das Organ größeren Belastungen wie Blutungen, wiederholten Aszitespunktionen oder einer intensiven Therapie mit Saluretica und gleichzeitiger Einschränkung der Kochsalzzufuhr wegen der dadurch bewirkten Verringerung der aktiven Blutmenge nicht gewachsen ist (31, 33,35,66). So konnten wir bei unseren Patienten in 6o % der Fälle im Laufe einer erfolgreichen diuretischen Therapie eine Einschränkung der Nierenfunktion beobachten.

Bedeutsamer erscheint jedoch, daß solche leichten Störungen unter einer allgemein geübten Therapie möglicherweise überleiten in eine den Ausgang des Leidens mitbestimmende Niereninsuffizienz. Von 18 Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz bei dekompensierter Leberzirrhose trat in einem Drittel der Fälle die Nierenkomplikation im zeitlichen Zusammenhang mit einer solchen entwässernden Therapie auf. Bei weiteren vier Patienten kamen Varizenblutungen als

ätiologisches Moment in Betracht. Bei einem großen Teil jedoch (44 %) schien das terminale Nierensyndrom, wie auch von anderen Untersuchern (1o,35,36,44,66,67) beschrieben, ohne erkennbare äußere Ursache aufzutreten (s. Abb. 13).

Abb. 13

Obwohl von mehreren Autoren auch morphologische Nierenveränderungen gefunden wurden und unter verschiedenen Bezeichnungen wie „hepatische Glomerulosklerose" (68-72), „glomerulotubuläre Nephrose" (73), „Hepatonephrose" (74) oder „membra-

nöse Glomerulonephritis bei Leberzirrhose" (75,76) beschrieben worden sind, wird deren Beziehung zu den funktionellen Störungen nicht von allen Untersuchern gleich beurteilt.

Als wichtiges ätiologisches Moment für die möglicherweise zirkulatorisch bedingten Störungen bei der Leberzirrhose wird der durch die Aszitesla st erhöhte Nierenvenendruck nur von einem Teil der Untersucher (53,77-82) befürwortet.

Ausgehend von erhöhten Serum-Spiegeln von Aldosteron (83-87) und Adiuretin (83,88) nehmen WOLFF et al (83) an, daß hormonelle Faktoren in ihrem Bemühen, das intravasale Flüssigkeitsvolumen konstant zu erhalten, einen Circulus vitiosus unterhalten. Ausgelöst durch die Transsudation von Flüssigkeit aus dem Pfortadersystem in die Bauchhöhle kommt es demnach über eine Hypovolämie zur vermehrten Aldosteron-Sekretion der Nebennierenrinde mit konsekutiver Natriumretention. Erst sekundär soll dann über den VERNEY-Mechanismus (89) eine Adiuretin-Ausschüttung mit Wasserretention zur Verhinderung einer Bluteindickung erfolgen. Dieser Vorgang endet erst, wenn der Aszitesdruck dem hydrostatischen Druck in der Pfortader die Waage hält. Diese im Grunde physiologischen Mechanismen können aber kaum für die eintretende Niereninsuffizienz verantwortlich gemacht werden.

Neuerdings wird dem Renin-Angiotensin-System und seinen

Regulatiosmechanismen bei der dekompensierten Leberzirrhose zunehmende Beachtung geschenkt. Verschiedene Befunde deuten auf eine vermehrte Aktivität dieser beiden von synthetischen Leistungen der Nieren und der Leber abhängigen Stoffe hin. So ist bei Zirrhosekranken mit Aszites der Reningehalt der Nieren (9o,91) erhöht, die Zellen der Macula densa sind vergrößert, und die Zellzahl des juxtaglomerulären Apparates vermehrt (92). Andererseits weicht die Angiotensinwirkung bei diesen Kranken in verschiedener Hinsicht von der bei Normalpersonen ab (86,93,94). Eine Deutung der Befunde im Hinblick auf die gestörte Nierenfunktion bei Leberkranken wäre allerdings verfrüht.

Eine direkt vasopressorisch aktive Substanz (VDM = Ferritin) wurde von der Arbeitsgruppe um SHORR (95-1oo) für die Zirkulationsverhältnisse bei der Leberzirrhose verantwortlich gemacht.

Auch ein Eingreifen der Leber selbst in den Wasserhaushalt ist aufgrund verschiedener Beobachtungen diskutiert worden. Mehreren Untersuchungen zufolge (31,1oo-1o3) kommt einer auf oralem bzw. intraportalem Wege zugeführten definierten Flüssigkeitsmenge eine stärkere diuretische Wirksamkeit zu als einer intravenösen Flüssigkeitsbelastung. OETTEL (1o4) testete einen autologen, zellfreien, proteinhaltigen Leberextrakt bei der Katze; und MILIES et al (1o5) isolierten eine Globulinfraktion aus dem Leberperfusat des gesunden Hundes, die beide eine starke diuretische Wirkung bei diesen

Tieren besaßen. HABERICH et al (1o2) wiesen einen osmorezeptorisch wirksamen Mechanismus in der Rattenleber nach, der geeignet war, eine enterale Überwässerung noch vor Inanspruchnahme des VERNEY-Mechanismus abzufangen.

Wenn diese Ergebnisse auf den Menschen übertragbar sein sollten, könnten sie vielleicht zum Verständnis der Verhältnisse im Wasserhaushalt bei Leberkrankheiten beitragen.

Keine dieser Theorien kann aber den merkwürdigen Befund erklären, daß in unserem Krankengut eine ausgeprägte Niereninsuffizienz im Gefolge einer dekompensierten Leberzirrhose ausschließlich bei männlichen Patienten zu beobachten war (Abb. 8).

Die Prognose der Nierenkomplikation wird maßgeblich mitbestimmt vom Stadium des zirrhotischen Grundleidens. Der Verlauf kann gutartig sein und nur zu einem flüchtigen Anstieg der Retentionswerte führen; in vielen Fällen (nachweisbar in 22 von 45 dekompensierten Leberzirrhosen unserer Untersuchung) geht sie jedoch in eine therapeutisch unbeeinflußbare finale Anurie und Urämie über. Für diesen Ausgang scheint das Lebensalter der Patienten nicht gleichgültig zu sein. So waren diejenigen Patienten, die eine terminale, progrediente Niereninsuffizienz bei Leberkarzinom oder Leberzirrhose entwickelten, im Durchschnitt um 15 Jahre älter als die sechs übrigen, die ihrem Leberleiden erlagen, ohne niereninsuffizient zu werden.

* * *

Z U S A M M E N F A S S U N G

Die Krankengeschichten von 1193 Leberkranken wurden durchgesehen, um die Häufigkeit einer Nierenfunktionsstörung bei den verschiedenen Leberkrankheiten aufzudecken. Dazu wurden zunächst 371 Patienten ausgesondert, bei denen neben der Lebererkrankung irgendein anderer Faktor für das Auftreten einer Nierenfunktionsstörung verantwortlich gemacht werden konnte. In der Reihenfolge der Häufigkeit seien folgende Erkrankungen genannt: Hypertonus, allgemeine Arteriosklerose, Pyelonephritis, Arterio-Arteriolosklerose der Nieren, Rechtsherzinsuffizienz, Nephrolithiasis, Zystennieren, Hypernephrom und andere. Bei den verbleibenden 822 Kranken (481 Männer; 341 Frauen; Durchschnittsalter 52,6 $\pm$ 16,4 Jahre), davon 356 Patienten mit akuter und chronischer Hepatitis, 151 mit Verschlußikterus, 64 mit primärem Leberkarzinom (11) oder Metastasenleber (53) und 251 Zirrhosekranke, wurde untersucht, wie häufig und unter welchen Bedingungen im Rahmen einer Lebererkrankung eine sekundäre Nierenfunktionstörung auftrat. Als Kriterium für eine Funktionseinschränkung der Nieren wurden die Retentionswerte Serum-Kreatinin und -Harnstoff gewertet. Die so gefundene Häufigkeit einer Hyperazotämie betrug in unserem Krankengut zwischen 7 % bei kompensierter Leberzirrhose und 5o % bei Verschlußikterus und Leberkarzinom.

Dazwischen lagen akute und chronische Hepatitis mit 25 % und dekompensierte Leberzirrhose mit 33 %. Außerdem waren erhebliche Unterschiede in der Schwere der Störung zwischen den einzelnen Krankheitsbildern und abhängig vom Stadium des Leberleidens zu beobachten. Insbesondere im Terminalstadium der Leberzirrhose kam es in rund 85 % der Fälle zu einer zunehmenden Niereninsuffizienz, die an dem ungünstigen Ausgang maßgeblich beteiligt war. Dieses Syndrom der terminalen Niereninsuffizienz bei dekompensierter Leberzirrhose wird in seinen Grundzügen geschildert, und auf Ansätze zur Klärung seiner Ätiopathogenese wird eingegangen.

* * *

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1)	Flint A.	Amer J Med Sci 45 (1863) 3o6-39
2)	Richardière	Sem Med 1o (189o) 4o1-2
3)	Gilbert A. Lereboullet P.	C R Soc Biol 53 (19o1) 276-9
4)	Clairmont P. v. Haberer H.	Mitt Grenzgeb Med Chir 22 (191o) 159-72
5)	Nonnenbruch W.	Verh Dtsch Ges Inn Med 51 (1939) 341
6)	Nonnenbruch W.	Dtsch Arch Klin Med 189 (1942) 56-74
7)	Heyd C.G.	Amer J Dig Dis 9 (1942) 348-5o
8)	Caroli J.	Paris Med 35 (1945) 142
9)	Papper S.	Medicine 37 (1958) 299-316
1o)	Martini G.A.	Dtsch Med Wschr 87 (1962) 24o8
11)	Baldus W.P. Feichter R.N. Summerskill W.H.J.	Ann Intern Med 6o (1964) 353-77
12)	Martini G.A.	Gastroenterologia 1o4 (1965) 117-34
13)	Summerskill W.H.J.	Gastroenterology 51 (1966) 94-1o7
14)	Schirmeister J.	Dtsch Med Wschr 89 (1964) 1o18-23
15)	Keys A.	J Phys Chem 42 (1938) 11-2o
16)	Siegler P. Faludi G.	Z Ges Inn Med 8 (1953) 6o7-11

17) Papper S.
Seifer H.W.
Saxon L.
Arch Intern Med 1o3 (1959) 746-5o

18) Zumoff B.
Murray J.F.
Jones A.
Brandt L.
Metabolism 1o (1961) 621-31

19) Heintzelmann F.
Nord Med 33 (1947) 24o-3

2o) Farquhar J.D.
Amer J Med Sci 218 (1949) 291-7

21) Benda L.
Rissel E.
Stefenelli N.
Dtsch Med Wschr 79 (1954) 1o35-9 und 1o91-3

22) Wallace
Owen
J Lab Clin Med 64 (1964) 741-55

23) Fulop
Sandson
Brazeau
J Clin Invest 44 (1965) 666-8o

24) Williams R.D.
Elliott D.W.
Zollinger R.M.
Arch Surg 81 (196o) 334-4o

25) Dawson J.L.
Brit Med J I (1964) 81o-1

26) Dawson J.L.
Brit Med J I (1965) 82-6

27) Duque I.
Jimenez I.
Latorre G.
Amer J Med Sci 237 (1959) 722-6

28) Vesin P.
Sem Hôp Paris 41 (1965) 1216-2o

29) Papper S.
Rosenbaum J.D.
J Lab Clin Med 4o (1952) 523-3o

3o) Cachera R.
Darnis F.
Lubetzki J.
Rev Int Hépat 3 (1953) 6o3-78

31) Hecker R. — Lancet II (1956) 1121-5

32) Martini G.A. — Verh Dtsch Ges Med (1959) 625

33) Martini G.A.
Rausch-Stroomann J.G. — Klin Wschr 37 (1959) 385

34) Papper S.
Belsky J.L.
Bleifer K.H. — Ann Intern Med 51 (1959) 759-73

35) Vesin P.
Giboudeau
Renault H.
Cattan R. — Bull Soc Méd Hôp Paris 76 (1960) 1013-21

36) Shear L.
Kleinermann J.
Gabuzda G.J. — Amer J Med 39 (1965) 184-98

37) Peña J.C.
Bárcena C.
Díes F.
Rivera A. — Rev Invest Clin 17 (1965) 395-413

38) Langeron L.
Paget M.
Nolf V.
Liefooghe J. — Rev Int Hépat 3 (1953) 1085-91

39) Önen K.H. — Lancet I (1960) 203

40) Epstein C.H.
Lesser G.T.
Berger E.Y. — Proc Soc Exp Biol Med 75 (1950) 822-4

41) Gabuzda G.J. — J Clin Invest 29 (1950) 814

42) Goodyer A.V.N. — J Clin Invest 29 (1950) 973

43) Ricketts W.E.
Eichelberger L.
Kirsner J.B. — J Clin Invest 30 (1951) 1157

44) Walker J.G. — Proc Roy Soc Med 55 (1962) 57o

45) Giraud G.
Lévy A.
Latour H. — Rev Int Hépat 3 (1953) 1125-3o

46) Leslie S.H.
Johnston B.
Ralli E.P. — J Clin Endocr 9 (1949) 682-3

47) Leslie S.H.
Johnston B.
Ralli E.P. — J Clin Invest 3o (1951) 12oo-7

48) Valléry-Radot P.
Laroche C.
Rapin M.
Truffert J. — Rev Int Hépat 3 (1953) 1o17-2o

49) Lauler D.P.
Wesson L.G. — Clin Res 8 (196o) 382

5o) Lancestremere R.G.
Davidson P.L.
Earley L.E.
O'Brien F.J.
Papper S. — J Clin Invest 41 (1962) 1922-7

51) Vesin P.
Traverso H.
Combrisson A.
Besson P.
Hirsch-Marie H.
Cattan R. — Sem Hôp Paris 38 (1962) 3595-8

52) Innocenti P.F.
Valori C.
Sorbini C.A.
Calisti G. — G Clin Med 44 (1963) 668-81

53) Baldus W.P.
Summerskill W.H.J.
Hunt J.C.
Maher F.T.
J Clin Invest 43 (1964) 1090-7

54) Baldus W.P.
Feichter R.N.
Summerskill W.H.J.
Hunt J.C.
Wakim K.G.
Ann Intern Med 60 (1964) 353-77

55) Chérie-Lignière E.L.
Pozzi E.
Riv Pat Clin 14 (1964) 765-70

56) Shear L.
Hall P.W.
Gabuzda G.J.
Amer J Med 39 (1965) 199-209

57) Schmidt H.G.
Schultis K.
Acta Hepatosplen 13 (1966) 105-10

58) Baldus W.P.
McCloy R.M.
Summerskill W.H.J.
Gastroent 52 (1967) 314

59) Leslie S.H.
Stueck G.H.
Shorr H.M.
Ralli E.P.
Fed Proc 7 (1948) 71

60) Claypool J.G.
Delp M.
Lin T.K.
Amer J Med Sci 234 (1957) 48-55

61) Murray J.F.
Dawson A.M.
Sherlock S.
Amer J Med 24 (1958) 358-67

62) Lieberman F.L.
Reynolds T.B.
Ann Intern Med 64 (1966) 1221-8

63) Kowalski H.J.
Abelmann W.H.
J Clin Invest 32 (1953) 1o25

64) Mashford M.L.
Mahon W.A.
Chalmers T.C.
New Eng J Med 267 (1962)1o71-4

65) Tyler J.M.
Jeffries J.L.
Wilder C.E.
Clin Res 1o (1962) 194

66) Pêquignot G.
Combrisson A.
Viallet A.
Caroli J.
Arch Mal Appar Dig 51 (1962) 744-54

67) Vesin P.
Traverso H.
Hirsch-Marie H.
Cattan R.
Sem Hôp Paris 38 (1962) 3598-6o1

68) Bloodworth J.M.B.
Sommers S.C.
Lab Invest 8 (1959) 962-78

69) Jones W.A.
Govinda Rao D.R.
Braunstein H.
Amer J Path 39 (1961) 393-4o2

7o) Sakaguchi H.
Dachs S.
Mautner W.
Grishman E.
Churg J.
Lab Invest 13 (1964) 1418-26

71) Sakaguchi H.
Dachs S.
Grishman E.
Paronetto F.
Salomon M.I.
Churg J.
Lab Invest 14 (1965) 533-45

72) Salomon M.I.
Sakaguchi H.
Churg J.
Dachs S.
Grishman E.
Mautner W.
Paronetto F.
Rosenthal W.S.
Arch Intern Med 115 (1965) 7o4-9

73) Crowson C.N.
More R.H.
Arch Path 6o (1955) 73-84

74) Baxter J.H.
Ashworth C.T.
Arch Path 41 (1946) 476-88

75) Fisher E.R.
Hellstrom H.R.
Amer J Clin Path 32 (1959) 48

76) Meister H.
Med Welt (1965) 339-42

77) Thorington J.M.
Schmidt C.F.
Amer J Med Sci 165 (1923) 88o-9o

78) Bradley S.E.
J Clin Invest 26 (1947) 1o1o

79) Blake W.D.
Wégria R.
Keating R.P.
Ward H.P.
Amer J Physiol 157 (1949) 1-13

8o) Farber S.H.
Alexander J.D.
Eichna L.W.
J Clin Invest 3o (1951) 638

81) Gordon M.E.
Amer J Gastroent 33 (196o) 15-37

82) Mullane J.F.
Surgery 59 (1966) 1135-46

83) Wolff H.P.
Koczorek K.R.
Buchborn E.
Acta Endocr 27 (1958) 45-58

84) Buchborn E.
Koczorek K.R.
Wolff H.P.
Klin Wschr 35 (1957) 452-9

85) Buchborn E.
Koczorek K.R.
Wolff H.P.
Klin Wschr 37 (1959) 71-6

86) Laragh J.H.
Cannon P.J.
Bentzel C.J.
Sicinski A.M.
Meltzer J.I.
J Clin Invest 42 (1963) 1179-92

87) Mann M.
Siegenthaler W.
Klin Wschr 42 (1964) 885

88) Hall C.A.
Frame B.
Drill V.A.
Endocrinology 44 (1949) 76-82

89) Verney E.B.
Proc Roy Soc Biol 25 (1947) 135

9o) Schwartz J.
Bloch R.
Imbs J.L.
Velley J.
Path Biol 12 (1964) 312-6

91) Davis J.O.
Urquardt J.
Higgins J.T.
Canad Med Ass J 9o (1964) 245-8

92) Reeves G.
Löwenstein L.M.
Sommers S.C.
Arch Intern Med 112 (1963) 7o8

93) Ames R.P.
Borkowski A.J.
Sicinski A.M.
Laragh J.H.
J Clin Invest 44 (1965) 1171-86

94) McCloy R.M.
Baldus W.P.
Summerskill W.H.J.
Maher F.T.
Ann Intern Med 64 (1966) 1271-6

95) Mazur A.
J Biol Chem 176 (1948) 771

96) Shorr E.
Zweifach B.W.
Fed Proc 7 (1948) 115

97) Shorr E.
Zweifach B.W.
Furchgott R.F.
Ann NY Acad Sci 49 (1948) 571-92

98) Furchgott R.F.
Zweifach B.W.
Shorr E.
Fed Proc 8 (1949) 2o1

99) Baez S.
Mazur A.
Shorr E.
Amer J Physiol 162 (195o) 198-212

1oo) Shorr E.
Zweifach B.W.
Furchgott R.F.
Baez S.
Circulation 3 (1951) 42-79

1o1) Wolfman E.F.
Zuidema G.D.
Oneal R.M.
Turcotte J.
Kowalczyk R.
Child C.G.
Surgery 5o (1961) 231-9

1o2) Haberich F.J.
Aziz O.
Nowacki P.E.
Pflueger Arch Ges Physiol 285 (1965) 73-89

1o3) Birchard W.H.
Prout T.E.
Williams T.F.
Rosenbaum J.D.
J Lab Clin Med 48 (1956) 26-35

1o4) Oettel H.
Z Exper Med 111 (1943) 613-24

1o5) Milies E.
Acta Physiol Lat-Amer 1o (196o) 178-93

L E B E N S L A U F

Am 27.2.1942 wurde ich in Köln-Lindenthal als Sohn des Roentgenologen Dr. med. Conrad Weitz und seiner Ehefrau Inge Weitz geb. Schüller geboren. Nach vierjähriger Volksschulzeit wurde ich Ostern 1952 in die Sexta des Staatlichen Gymnasiums in Jülich aufgenommen. Diese Schule verließ ich am 2. März 1961 mit dem Abitur als Abschluß. Anschließend erfüllte ich vorzeitig meine Wehrpflicht von damals fünfzehn Monaten. Nach meiner Entlassung als Gefreiter d.R. begann ich im Wintersemester 1962/63 das Studium der Medizin in Würzburg. Nach Ablauf von zwei Semestern legte ich im Herbst 1963 die Naturwissenschaftliche Vorprüfung mit dem Prädikat „gut" ab und nach weiteren drei Semestern bestand ich im Frühjahr 1965 die Ärztliche Vorprüfung mit der Note „sehr gut". In den beiden Sommersemestern 1965 und 1966 studierte ich jeweils in Kiel. Während der restlichen vier klinischen Semester bis zum Examen war ich Student der Universität Marburg. Das Medizinische Staatsexamen bestand ich am 2. Juli 1968 mit „sehr gut".

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

in Würzburg	Bauereisen, Briegleb, Hahn, Hünig, Krause, Müller, Neubert, Peiper, Scheer, Schiebler, Schröer, Simonis, Thiele, Turba, Wüstenfeld.
in Kiel	Bernsmeier, Gärtner, Gottstein, Heuck, Huber, Knothe, Kricke, Lennert, Löhr, Lüllmann, Merkel, Müller, Overbeck, Pfleiderer, Remmele.
in Marburg	Beckmann, Braun-Falco, Buchholz, Exner, Gedigk, Heuser, Hildebrandt, Jacob, Lang, Linneweh, Löhr, Mann, Martini, Marx, Neubauer, Pots, Rohen, Schleyer, Schlosser, Schmid, Schwaiger, Siegert, Siess, Straub, Streicher.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Martini sehr herzlich für die Überlassung des Themas danken. Ihm und Herrn Dr. Lange bin ich für die gute Anleitung und ihren wertvollen Rat zu großem Dank verpflichtet.